

# **Análise da Correlação do Espessamento Médio-intimal proximal e distal nas Carótidas Comuns**

**Leonard Hermann Roelke**

Dissertação de Mestrado em Ciências Fisiológicas  
(Fisiologia Cardiovascular)

**Mestrado em Ciências Fisiológicas**  
**Universidade Federal do Espírito Santo**

Vitória, Dezembro de 2011

# **Análise da Correlação do Espessamento Médio-intimal proximal e distal nas Carótidas Comuns**

**Leonard Hermannn Roelke**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

**Aprovada em:**

---

Prof. Dr. José Gerado Mill – Orientador - CCS/UFES

---

Prof. Dr. Luiz Cláudio França - CCS/UFES

---

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo - USP

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**

Vitória, Dezembro de 2011

Roelke, Leonard Hermann, 1964

Análise da Correlação do Espessamento Médio-intimal proximal e distal nas Carótidas Comuns. [Vitória] 2011

53 p. 29,7cm (UFES, M. Sc., Ciências Fisiológicas, 2011)

Dissertação – Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas,  
Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo.

1. IMT

2. RCV

3. Ultrassom

4. Prática clínica

“Guarda o bom depósito, mediante o Espírito Santo que habita em nós.”

Timóteo 1:14.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço inicialmente à minha família, à minha esposa Anabela e aos meus filhos Matheus e Marcos, pela compreensão das minhas ausências.

A todos os Professores do departamento que muito me auxiliaram e orientaram nessa etapa da minha formação profissional.

Aos meus colegas de plantão do São Lucas e da Clínica Angiolab por tanto me ajudarem nas horas em que precisei me ausentar para fazer as pesquisas.

Aos colegas da Clínica de Investigação Cardiovascular, especialmente à equipe do ELSA, que muito me auxiliou na aquisição dos dados.

Aos meus companheiros do Laboratório de Fisiopatologia Cardiovascular indistintamente, pela colaboração e presteza em ajudar e orientar sempre com humanidade e instinto de colaboração.

A todos os colegas do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, professores, técnicos, equipe da secretaria, da limpeza, e dos laboratórios pela agradável convivência.

Aos pesquisadores que já passaram pelo laboratório do Prof. Mill, os quais não conheci, mas que com certeza também contribuíram para o ambiente que lá encontrei.

Agradeço finalmente ao Prof. Dr. José Geraldo Mill por sua presteza e competência na condução dessa dissertação.

## RESUMO

**Introdução:** O espessamento médio-intimal (IMT) nas artérias carótidas tem sido largamente utilizado como método não invasivo de avaliação do risco cardiovascular (RCV) em vista de sua associação com eventos cardiovasculares isquêmicos. Na prática clínica tem sido utilizado também como preditor de aterosclerose e para auxiliar na classificação de RCV de Framingham. O ultrassom de alta resolução é utilizado na medida do IMT de carótidas pela sua acessibilidade e baixo custo. O local de aferição, entretanto, é variável, indo desde medidas na carótida interna ou comum ou ainda no bulbo carotídeo, tanto uni como bilateralmente. **Objetivos:** Correlacionar o espessamento do complexo médio-intimal em diferentes regiões das carótidas comuns no intuito de orientar a utilização do IMT na prática médica. **Métodos:** Foram obtidos os valores do IMT nas porções proximais e distais das artérias carótidas comuns de 798 participantes (ambos os sexos, 35-74 anos) do Centro de Investigação ELSA-ES. As imagens foram adquiridas em decúbito dorsal com uso de transdutor linear de banda larga (PLT-704AT) com frequência central de 7,5 MHz (5,0-11,0 MHz) em equipamento Toshiba Aplio, modelo SSA-790A, versão XG. As medidas do IMT foram obtidas com uso do software do mesmo equipamento. Os dados foram tratados como normalmente distribuídos e o coeficiente de correlação de Pearson foi usado para se estabelecer as associações entre as medidas realizadas em carótidas proximais e distais e entre o lado direito e esquerdo. As análises foram feitas para toda a amostra e, a seguir, separadamente nos subgrupos com IMT <0.90 mm (49% da amostra) e no subgrupo com IMT ≥0.90 mm em, pelo menos, um sítio de medida. Consideraram-se como significantes associações com  $p < 0.05$ . **Resultados:** Observou-se aumento progressivo do IMT com a idade em todos os sítios de medida, e as correlações entre situaram-se entre 0,56 e 0,69. No subgrupo com IMT ≥0.90 mm houve expressiva queda de correlação, situando-se entre 0,20 e 0,40, mostrando haver baixa reprodutibilidade entre os diversos locais de medida do IMT quando a íntima já se apresenta espessada. **Conclusão:** Apesar das recentes normatizações para se aferir o espessamento da íntima na porção distal da carótida, os dados mostram que essa recomendação deva ser restrita aos estudos epidemiológicos. As baixas correlações no subgrupo com IMT ≥0,90 mostram que o espessamento é um fenômeno focal. Portanto, na avaliação clínica de pacientes, toda a extensão das carótidas comuns deve ser investigada bilateralmente para se concluir sobre a presença de espessamento do complexo médio-intimal.

**Palavras-chave:** espessamento médio-intimal, carótidas, IMT, aterosclerose, risco cardiovascular.

## ABSTRACT

**Background.** The intima-media thickness (IMT) of the carotid arteries has been widely used as a noninvasive method to assess the cardiovascular risk because of its association with ischemic cardiovascular events. In the clinic practice, the IMT has been used as atherosclerosis predictor and as an additional tool to assess the cardiovascular risk according to the Framingham score. The high resolution ultrasound is used to measure carotid IMT in view of superficial localization of the artery and low cost of the exam. Different regions of carotid arteries, however, have been used to assess IMT, going from the common to the internal carotid artery, carotid bulb, either bilaterally or unilaterally. **Aims:** To correlate the thickening of the media-intima complex in different regions of the common carotid arteries in order to orientate the use of this index in daily clinical practice. **Methods:** IMT values were measured in the proximal and distal region of both common carotid arteries of 789 participants (both sexes, age 35-74 years) that attended to the Investigation Center of the ELSA study in Espírito Santo State. Images were obtained in the supine position with a Toshiba Aplio (model SSA-790A, version XG) ultrasonography platform by using a large band linear transducer with central frequency of 7.5 MHz (5.0-11.0 MHz). IMT was measured by using the dedicated software of the same equipment. Data were considered as following a normal distribution and the Pearson's correlation coefficient ( $r$ ) was used to determine the association between the IMT recorded at different sites of right and left common carotid arteries. The analysis were initially performed by the all group and then for the sub-groups without ( $<0.90$  mm, 49% of the sample) and with ( $\geq 0.90$  mm) subintimal thickening at least at one measured site. Statistical significance of associations was set at  $p < 0.05$ . **Results:** A progressive increase in IMT was observed with age in all measured sites in the whole group and associations ranged from 0.56 to 0.69. An important decrease of association ( $r$  ranging from 0.20 to 0.40) was observed in the group  $IMT \geq 0.90$  mm suggesting low reproducibility of IMT when the thickness of the media-intima complex is increased. **Conclusion:** Despite the recent recommendations to measure the intima thickening in the distal region of the carotid artery, our data suggest that this recommendation should be restricted to epidemiological studies. The low correlations observed in the  $\geq 0.90$  mm group indicate that sub-intimal thickening is a focal process. Therefore, in the clinical practice, the whole extension of both common carotid arteries should be investigated to determine presence of IMT increase.

**Key words:** intima-media thickness, carotid arteries, IMT, atherosclerosis, cardiovascular risk.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ATC	Aterosclerose
DM	Diabetes Mellitus
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
ELSA	Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto
IMT	Espessamento médio-intimal
RCV	Risco cardio vascular
IAM	Infarto agudo do miocárdio
AP	Angina pectoris
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
AVC	Acidente vascular cerebral
AIT	Ataque isquêmico transitório
DCV	Doença cardiovascular
ECV	Eventos cardiovasculares
MS	Marcador substituto
KIHD	Kuopio Ischemic Heart Disease Risk factor Study
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
CHS	Cardiovascular Heart Study
LILAC	Longitudinal Investigation for Longevity and Aging in Hokkaido Country
MDCS	Malmo Diet and Cancer Study
CAPS	Carotid Atherosclerosis Progression Study



## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1: Taxa de mortalidade das principais DCV nos Estados Unidos da América no século XX.

Figura 2: Representação esquemática da parede dos vasos evidenciando as diferentes camadas

Figura 3: Representação esquemática das diferenças nas camadas nos vasos

Figura 4: Medida do complexo mediointimal com o ultrassom

Figura 5- Heterogeneidade de definição dos segmentos arteriais da carótida

Figura 6- Medida do IMT na carótida comum distal na parede posterior

Figura 7- Distribuição dos participantes por faixa etária

Figura 8- Histograma de distribuição por idade

Figura 9- Medida IMT com software Toshiba Aplio

Figura 10- Diagrama de dispersão distal direita e esquerda (correlação máxima)

Figura 11 – Diagrama de dispersão direita proximal e esquerda distal (correlação mínima)

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1- Distribuição de idade, sexo e fatores de risco em porcentagem de um total de 798 participantes.

Tabela 2- Estatística descritiva 35-44 anos

Tabela 3- Estatística descritiva 45-54 anos

Tabela 4- Estatística descritiva 55-64 anos

Tabela 5- Estatística descritiva 65-74 anos

Tabela 6- Estatística descritiva subgrupo  $< 0,9$  mm

Tabela 7- Estatística descritiva subgrupo  $\geq 0.90$  mm.

Tabela 8- Correlação de Pearson no grupo geral

Tabela 9- Correlação de Pearson no subgrupo  $< 0,9$  mm

Tabela 10- Correlação de Pearson no subgrupo  $\geq 0.90$  mm

## **SUMÁRIO**

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
1.1 Aterosclerose-ATC	15
1.2 Fatores de risco para ATC	16
1.3 Estrutura vascular e função	18
1.4 Espessamento médio-intimal	20
1.5 IMT e Eventos Cardiovasculares	22
1.6 IMT como marcador substituto para eventos clínicos	23
1.7 Uso do IMT na prática clínica	25
1.8 Localização da aquisição do IMT	27
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>30</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>30</b>
3.1 Delineamento da Amostra	30
3.2 Aquisição das imagens	33
3.3 Realização das medidas	33

3.4 Análise estatística	34
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>35</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>42</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>44</b>
<b>7. REFERÊNCIAS</b>	<b>45</b>
<b>8. APÊNDICE</b>	<b>51</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 ATEROSCLEROSE - ATC

A participação dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose (ATC) já está bem descrita na literatura, com destaque para as dislipidemias, tabagismo, diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. A ATC é uma doença crônica que evolui para eventos cardíacos (manifestada pelo infarto agudo do miocárdio-IAM, angina de peito-AP, insuficiência cardíaca congestiva-ICC), eventos cérebro-vasculares (manifestados pelo acidente vascular cerebral-AVC e ataque isquêmico transitório-AIT) e eventos vasculares periféricos (manifestados como claudicação intermitente, gangrenas e aneurismas). É doença com grande prevalência na população, afetando praticamente a totalidade dos indivíduos com idade superior a 60 anos. A idade constitui o principal fator de risco para desenvolvimento da ATC. Segundo o estudo de Framingham, 49% dos homens e 32 % das mulheres já são afetados pela doença aos 40 anos, de acordo com estudo realizado em 7.733 indivíduos com idade de 40 a 94 anos, inicialmente sem manifestação de doença cardiovascular-DCV <sup>i</sup>. Hoje, nenhuma outra patologia é tão prevalente em comunidades desenvolvidas como a ATC, apresentando alto custo econômico e social para a sociedade dado seu alto impacto na morbidade e mortalidade. O aumento da expectativa de vida vem aumentando a sua incidência e, apesar do declínio das mortes associadas às DVC desde a década de 70 <sup>ii</sup>, a sua incidência permanece alta tendo sido responsável pela morte de cerca de um milhão de norte americanos nas últimas duas décadas conforme a figura 1.

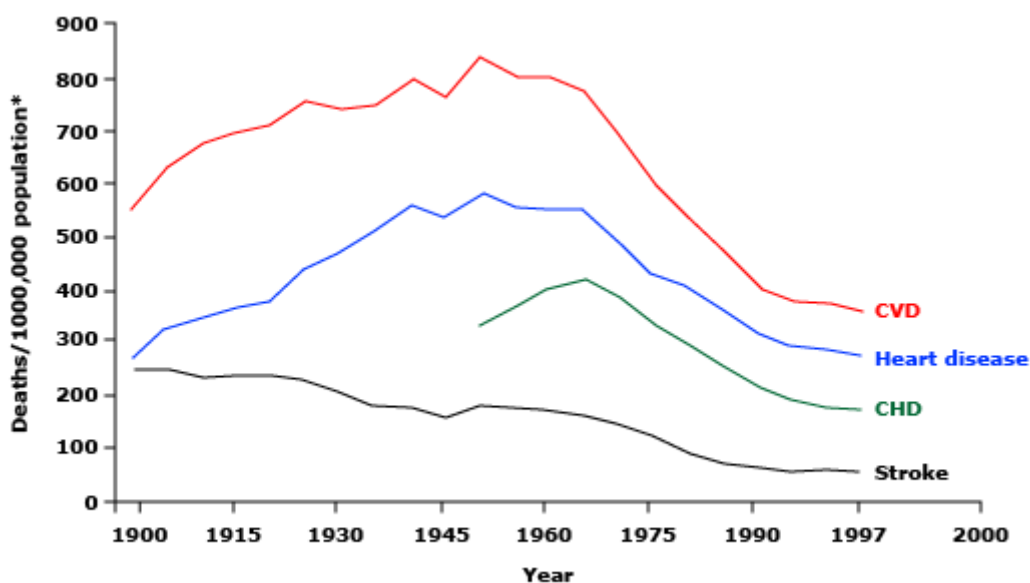


Figura 1: Taxa de mortalidade das principais DCV nos Estados Unidos da América no século XX. Nos anos de 1900 to 1960 observa-se aumento na mortalidade por DVC. Desde os anos 60 o número de mortes por DCV está em declínio significativo, apesar de permanecer alto. Fonte: Cooper R et al, 2000 <sup>2</sup>

## 1.2 Fatores de risco para ATC

Apesar dos recentes avanços no tratamento medicamentoso (vasodilatadores, antiagregantes e o uso das estatinas-inibidores da HMG-CoA redutase, a) e cirúrgico (by-pass e o uso da cirurgia endovascular), a etiologia da ATC permanece desconhecida. Seus fatores de risco, entretanto, estão bem estabelecidos, sendo mencionados no Quadro 1.

Fatores/marcadores de risco Estabelecidos/possíveis	Fatores/marcadores protetores Estabelecidos/possíveis
Sexo e idade	Atividade física regular
História familiar de ATC	Dieta rica em frutas e vegetais
Dislipidemia	Ingestão moderada de álcool;
Hipertensão arterial	Antioxidantes
Estilo de vida (dieta rica em calorias, gordura saturada e colesterol)	Frequência cardíaca < 70 bpm
Diabetes mellitus	

Hipoglicemia	
Obesidade	
Síndrome metabólica	
Esteatose hepática não alcoólica	
Doença renal crônica	
Proteína C reativa elevada	
Tabagismo	
Deficiência de estrogênio	
Microalbuminúria	
Fatores psicossociais-stress	
Hipertrofia ventricular esquerda	
Frequência cardíaca > 90 bpm	
Achados eletrocardiográficos	
Vitaminas e homocisteinemia;	
Diminuição das células progenitoras endoteliais	
Infeção por HIV	
Disfunção endotelial	
Hiperuricemia	
Dimetil argenina assimétrica (ADMA)	
IMT	
Doença vascular do colágeno	
Calcificação da aorta e das coronárias	
Calibre dos vasos da retina	
Infeções	
Peptídeo natriurético atrial	
Ferro sérico aumentado	
Enrijecimento arterial medido pela velocidade de onda de pulso	
Calcificação do arco aórtico ou da aorta abdominal	
Fosfato sérico	
Marcadores inflamatórios	
Fatores de coagulação	
Poluição atmosférica	
Fatores sócio-econômicos	
Apnéia do sono e marcadores genéticos	
Pequeno para a idade gestacional	
Apneia do sono	
Marcadores genéticos	

Quadro 1. Fatores/marcadores de risco/protetores para desenvolvimento da ATC Fonte: Wilson PW et al, 2011 <sup>iii</sup>

### 1.3 Estrutura vascular e função

A estrutura da maioria dos vasos basicamente é constituída por três camadas, a íntima, a média e a adventícia (figura 2).

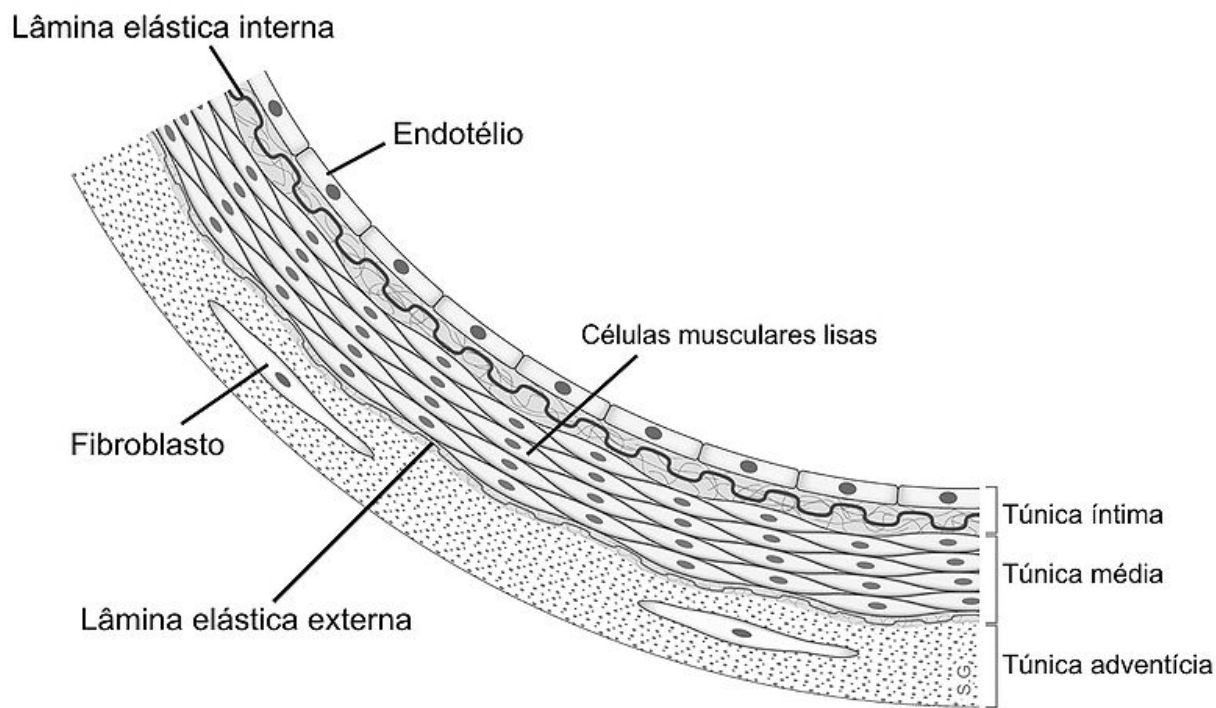


Figura 2: Representação esquemática da parede dos vasos evidenciando as diferentes camadas. Fonte: Wikipedia, [http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Anatomia\\_arteria.jpg](http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Anatomia_arteria.jpg). Acesso em 12/11/2011

Com exceção dos capilares, essas camadas são constantes nos vasos de pequeno a grande calibre variando apenas a espessura das camadas devido a alterações na constituição dependentes do papel que o vaso vai desempenhar (figura 3).



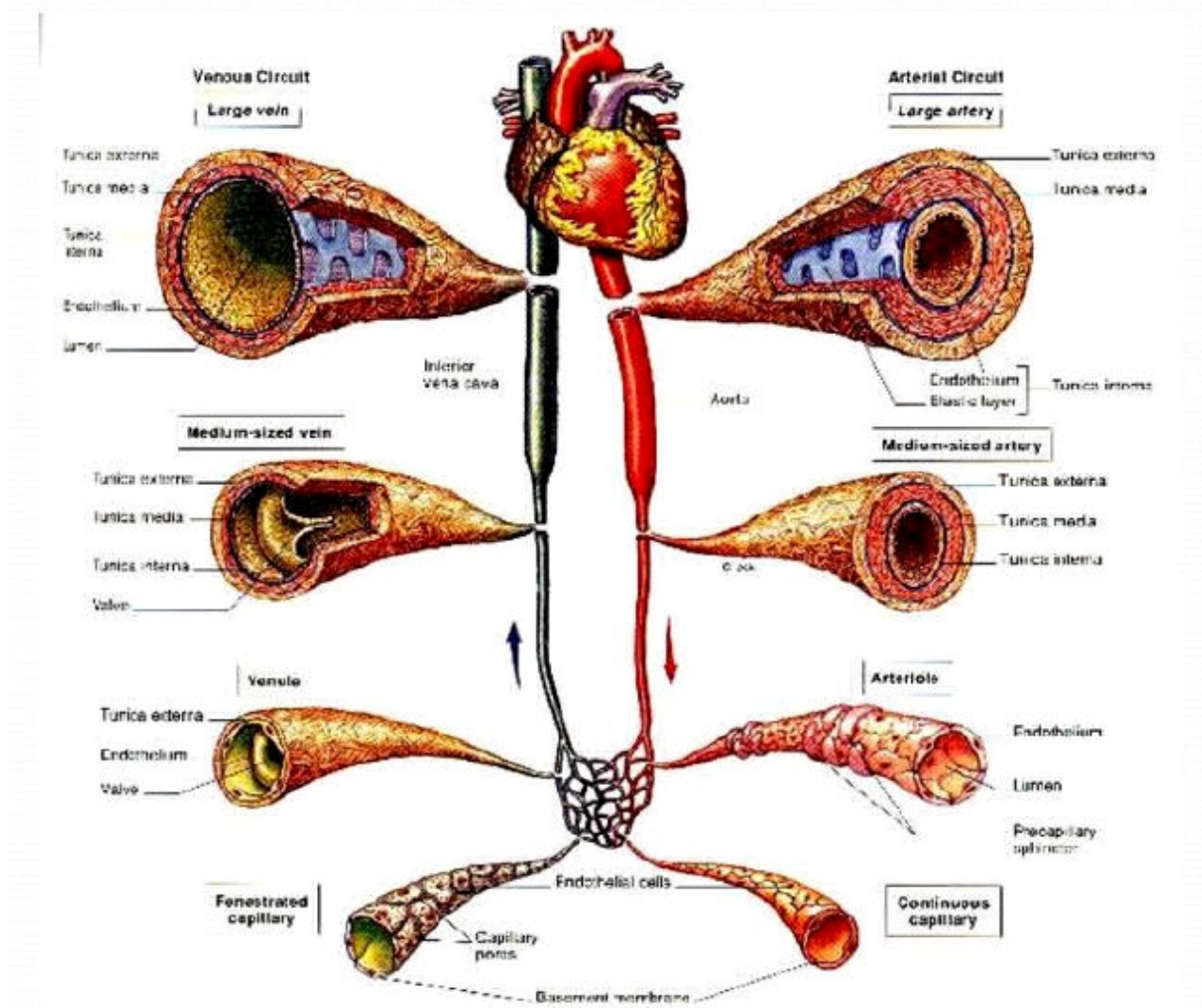


Figura 3: Representação esquemática das diferenças nas camadas nos vasos. A representação artística enfatiza as diferenças em espessura das camadas de acordo com a sua localização no sistema vascular e com a correspondente função que o vaso desempenha.

Fonte: <http://pt.scribd.com/doc/16547515/Histologia-Vasos-sanguineos>. Acesso em 12/11/2011.

As três camadas são <sup>iv</sup>:

**Túnica Íntima:** Formada por uma camada de células endoteliais e uma camada subendotelial contendo tecido conjuntivo frouxo. Ocasionalmente pode apresentar células musculares lisas esparsas. Nas artérias, a camada íntima apresenta ainda a membrana limitante elástica interna, que é a camada mais externa da íntima, separando-a da média. As células endoteliais

apresentam um importante papel nas trocas de moléculas e células entre o sangue e os tecidos. Além disto, as células endoteliais exercem diversas funções, atuando como um verdadeiro órgão e não meramente com uma lâmina celular forradora do interior vascular. O endotélio possui importante função na regulação do tono vascular por se envolver na ativação ou inativação de vários compostos com função vasoativa. Assim, promovem conversão de angiotensina I em angiotensina II; inativação da bradicinina, serotonina, noradrenalina, trombina e outras moléculas biologicamente ativas; lipólise da degradação enzimática de lipoproteínas e produção de fatores vasoativos, como a prostaciclina. O endotélio possui importante função antitrombogênica.

Túnica Média: composta por fibras musculares lisas, fibras elásticas, fibras reticulares e proteoglicanos. Nas artérias de médio calibre (musculares), a média possui também uma lâmina limitante elástica externa, que a separa da túnica adventícia. Essas artérias podem conter mais de 40 camadas de fibras musculares lisas. A camada muscular das artérias médias tem a função de controlar o fluxo do sangue nos vários órgãos por meio de seu grau de contração ou relaxamento. Nas artérias de grande calibre (elásticas) há uma série de membranas elásticas, perfuradas, dispostas concentricamente, que estão intercaladas por células musculares lisas, fibras colágenas, proteoglicans e glicoproteínas. Essas lâminas elásticas permitem à túnica média atenuar as flutuações bruscas do fluxo sangüíneo, fazendo com que as artérias se distendem na sístole e recuperem seu calibre normal na diástole, impulsionando o sangue;

Túnica Adventícia: Composta por tecido conjuntivo (fibras de colágeno e fibras elásticas) servindo basicamente para ancorar os vasos aos tecidos que os envolvem.

#### **1.4 Espessamento médio-intimal**

A exploração da estrutura do complexo médio-intimal com o ultrassom se iniciou na década de oitenta com os trabalhos de Pignoli P et al<sup>v vi</sup>, que demonstraram que o ultra-som de alta resolução tinha a capacidade de identificar a interface entre o lúmen e camada íntima e a interface entre a camada média e adventícia. Desta forma o complexo média-íntima pode ser identificado pelo ultra-som pela imagem de duas linhas ecogênicas, conforme mostrado na figura

4 extraída do trabalho original de Pignoli. É importante salientar que o ultra-som não tem a capacidade de identificar apenas a camada íntima e sim o complexo médio-intimal.

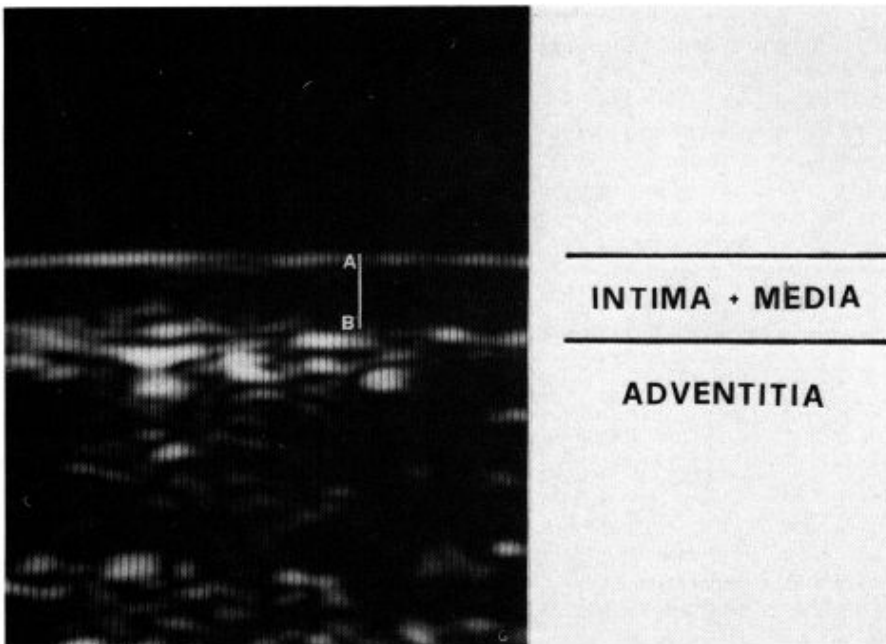


Figura 4: Medida do complexo médio-intimal com o ultra-som. A e B representam as duas linhas ecogênicas (A é a interface íntima-lumen e B a interface média-adventícia) a linha vertical traçada entre esses pontos é o IMT - dados obtidos com ultrassom in vitro (aorta), in situ (carótida) e in vivo (carótida) todos de humanos. Fonte: Pignoli P et al, 1984 <sup>5</sup>.

Os autores mostraram que a medida representada por essas duas linhas correspondia à soma da espessura das camadas íntima e média. Demonstraram ainda existir uma estreita correlação entre essa medida aferida in vivo com o ultra-som e as medidas realizadas através de cortes histológicos. Assim, foi possível comprovar que era possível medir o espessamento da camada íntima através da medida do complexo médio-intimal. Posteriormente essa aplicabilidade foi reconfirmada tanto anatomicamente como em cortes histológicos <sup>vii</sup>. Com o espessamento da íntima, a espessura desse complexo logicamente também aumenta e, desta forma, o IMT começou a ser difundido como um marcador de aterosclerose subclínica. <sup>viii ix x</sup>

A obtenção do IMT pelo ultra-som é feito por meio não invasivo sendo sensível e tendo boa reprodutibilidade, possibilitando identificar e quantificar a aterosclerose subclínica. Dessa forma tem-se transformado em instrumento de pesquisa e, mais recentemente, está sendo utilizado na prática clínica <sup>xi xii</sup>.

Os sinais e sintomas da ATC são decorrentes do estreitamento da luz vascular, levando à isquemia dos tecidos supridos por esses vasos. O aumento dos sinais ou sintomas da doença são decorrentes da progressão da aterosclerose devido ao aumento da placa ou à formação de trombo sobre a mesma. Podem ocorrer ainda acidentes na própria placa, como hemorragia ou ruptura com embolização <sup>xiii</sup>. Os sintomas decorrentes da placa são crônicos, daí advindo à necessidade de se encontrar um marcador subclínico da doença. Esse marcador teria a função de identificar a doença ainda na fase sem sintomas, visando adoção de medidas profiláticas adequadas. Esse marcador deveria ter como característica ser influenciado por intervenções nos fatores de risco para que fosse possível avaliar sua possível efetividade. Hoje, esse marcador é representado pelo IMT <sup>xiv</sup>.

### 1.5 IMT e Eventos Cardiovasculares (ECV)

Foram publicados até aqui oito estudos observacionais, realizados em populações, nos quais foi feita a medida do IMT e, em seguida, também feito o seguimento para determinação de incidência de desfechos clínicos: o Kuopio Ischemic Heart Disease Risk factor Study (KIHD)<sup>xv</sup>, Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)<sup>xvi xvii</sup>, Rotterdam Study <sup>xviii xix xx</sup>, Cardiovascular Heart Study (CHS) <sup>xxi</sup>, estudo de Kitamura et al (sem acrônimo) <sup>xxii</sup>, Malmo Diet and Cancer Study (MDCS) <sup>xxiii xxiv</sup>, Longitudinal Investigation for Longevity and Aging in Hokkaido Country (LILAC) <sup>xxv</sup> e o Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) <sup>xxvi</sup> (Quadro 2). Esses estudos foram escolhidos para uma metanálise e revistos em detalhes pois, além do desenho já descrito, tinham ao menos mil participantes cada e juntos representam uma população total de 37.197 pessoas. Essa metanálise concluiu que o IMT é um marcador substituto para aterosclerose precoce, podendo ser facilmente acessada pelo ultra-som e utilizada tanto na prática clínica como em estudos epidemiológicos. O IMT pode prever ECV futuros como o IAM e AVC. Para cada desvio padrão de aumento do IMT da carótida comum há um risco relativo de IAM de 1,26 (95% IC, 1,21 a 1,30). Ou ainda, para cada 10 mm de aumento do IMT, risco de IAM de 1,15 (95% de IC, 1,12 a 1,17). Com relação ao AVC, o risco relativo foi de 1,32 (95% de IC, 1,27 a 1,38) com um desvio padrão e de 1,18 (95% de IC, 1,116 a 1,21) a cada incremento de 10 mm. Todos os dados foram ajustados para idade e sexo e mostram que o IMT é um forte preditor de ECV futuros <sup>xxvii</sup>.

ESTUDO	PUBLICAÇÃO	DESFECHO	FOLOW-UP	POPULAÇÃO
KIHD	1993	IAM	01 Mês- 3 Anos	Homens de 42-60 anos
ARIC	1997	IAM, AVC	5,2-10,6 ANOS- IAM  7,2-10,7 ANOS AVC	45-62 ANOS E SEM EVENTO PRÉVIO
Rotterdam Study	1997	IAM, AVC	2,7 ANOS-IAM, AVC 4,6 ANOS – IAM 6,1 ANOS - AVC	> 55 ANOS
CHS	1999	IAM, AVC	6,2 ANOS	≥ 65 ANOS
Kitamura et al	2004	AVC	4,5 ANOS	HOMENS DE 60-74 ANOS SEM EVENTO PRÉVIO
MDCS	2005	IAM OU MORTE POR EVENTO CARDÍACO, AVC	7 ANOS	46-68 ANOS SEM EVENTO PRÉVIO
LILAC	2005	QUALQUER CAUSA E ECV	3,2 ANOS	>75 ANOS
CAPS	2006	IAM, AVC	4,2 ANOS	19-90 ANOS

Quadro 2 - Estudos com IMT e desfecho. O quadro mostra o estudo, o ano de publicação, o tipo de desfecho estudado, tempo médio de seguimento e a faixa etária da população alvo.

## 1.6 IMT como marcador substituto para eventos clínicos

Os estudos longitudinais possibilitam associar determinado fator de risco a um ou mais desfechos específicos. No presente caso, e exemplificando, a presença dos fatores de risco de ateromatose com ECV. Um dos problemas neste tipo de estudo é a complexidade para sua realização e o seu alto custo, além de um “follow-up” grande. Com a comprovada associação do IMT com ECV, foram iniciados estudos de intervenção considerando-se as alterações do IMT como desfecho final em detrimento do desfecho clínico. Essa estratégia reduz o tempo de seguimento e os custos, simplificando a realização das pesquisas. Os critérios para se estabelecer um marcador substituto (MS) se dividem em critérios clínicos e estatísticos.

Os critérios clínicos foram estabelecidos por Boissel et al <sup>xxviii</sup> e são divididos em três:

B1 (eficiência)- O MS deve ser relativamente fácil de ser avaliado, preferencialmente ser não invasivo e mais rapidamente avaliável em relação ao padrão ouro. O tempo de curso do MS

deve ser mais rápido que o desfecho clínico da patologia ou sua progressão ser estabelecida mais rapidamente via MS. Estudos clínicos com uso de MS devem ser mais baratos, com menor número de participantes e realizados em menor tempo.

B2 (correlação)- A correlação quantitativa e qualitativa entre o MS e o desfecho clínico deve ser estabelecida em estudos epidemiológicos e clínicos. A natureza dessa relação deve ser estabelecida em termos da fisiopatologia e em termos da expressão dos fatores de risco.

B3 (congruência)- o MS deve produzir estimativas paralelas dos riscos e benefícios assim como os desfechos clínicos. Indivíduos com e sem patologia devem exibir diferenças nas medidas do MS. Em estudos de intervenção, a antecipação dos benefícios clínicos deve ser dedutível das observações nas alterações das medidas do MS

Prentice <sup>xxix</sup> entende o MS como uma propriedade estatística e o definiu em expressões matemáticas. Quatro critérios são necessários para o **MS** servir como substituto para o **desfecho** com respeito à **intervenção**.

P1: A intervenção deve afetar a distribuição do desfecho.

P2: A intervenção deve afetar a distribuição do MS.

P3: A distribuição do desfecho deve ser dependente do MS.

P4: O desfecho deve ser condicionalmente independente do MS, entretanto, deve concordar com impacto da intervenção no desfecho.

Metanálise publicada em 2005 identificou sete estudos clínicos controlados com placebo que usaram como intervenção uma estatina e descreviam como desfecho tanto os ECV (desfecho clínico), como o IMT (MS). São eles: Asymptomatic Atherosclerosis Study (ACAPS) <sup>xxx</sup>, Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS) <sup>xxxi</sup>, Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries Study (PLAC-2) <sup>xxxii</sup>, Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study (CAIUS) <sup>xxxiii</sup>, Regression Growth Evaluation Study (REGRESS) <sup>xxxiv</sup>, Beta-Blocker Cholesterol Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS) <sup>xxxv</sup> e o Fukuoka Atherosclerosis trial (FAST) <sup>xxxvi</sup>.

A metanálise demonstrou clara associação entre aumento de IMT e ECV e da diminuição do IMT e correspondente diminuição de ECV com o uso de estatinas. Esse estudo demonstrou que o IMT

como marcador substituto preenche todos os três requisitos descritos por Boisel e os três primeiros de Prentice sendo, porém, inconsistente para comprovar apenas o quarto critério<sup>xxxvii</sup>.

## 1.7- Uso do IMT na prática clínica

Do *Framingham Heart Study* foi obtido o escore de risco para evento coronário conforme proposto pela *American Heart Association* e *American College of Cardiology* em 2002. A tabela fornece um escore baseado na idade, nível da pressão arterial sistêmica, nível de colesterol total e colesterol HDL, presença de diabetes e tabagismo. Esse escore nos permite estabelecer o risco individual de IAM ou angina de peito em dez anos<sup>xxxviii</sup>.

Como todo escore, esse apresenta fraquezas e virtudes. É importante frisar que esse escore permite fazer avaliações clínicas individuais e assim estabelecer medidas preventivas adequadas com a correspondente mudança no escore para diminuir o risco do paciente. Esse escore é acessível no endereço <http://www.framinghamheartstudy.org/risk/index.html>. Trata-se de uma ferramenta para uso clínico, apesar de não ser ainda validada para uso na população brasileira<sup>xxxix</sup>.

Atualmente, o uso clínico do IMT ocorre em pacientes que estão numa faixa intermediária desse escore e é usado para justificar uma abordagem preventiva mais agressiva. O *Consensus Statement from the American Society of Echocardiography* definiu pacientes que poderiam se beneficiar da medida do IMT para estabelecer seu risco, além de normatizar a aquisição das medidas. Os pacientes que se beneficiariam desta medida seriam:

- Indivíduos com risco cardiovascular intermediário (6-20% de probabilidade de IAM em dez anos) visando confirmar ou redefinir risco e guiar a terapia;
- Pacientes com história familiar em primeiro grau de doença cardiovascular;
- Indivíduos com menos de 60 anos com apenas um fator de risco (ex. dislipidemia), e que não teriam indicação para farmacoterapia;
- Mulheres com menos de 60 anos com dois ou mais fatores de risco.

Assim, pacientes com IMT superior ao percentil 75 nas tabelas derivadas de grandes estudos de coorte americanos e europeus (Apêndice 1 e 2) deveriam ser considerados como de risco cardiovascular alto, justificando a adoção de prevenção mais agressiva <sup>xl</sup>.

### **1.8 Localização da aquisição do IMT.**

Metanálise realizada em 2007 verificou uma grande heterogeneidade entre os estudos no que tange aos protocolos de aquisição de imagens para determinar o IMT. Outro problema é que alguns estudos utilizavam o valor médio do IMT, enquanto que outros utilizavam o valor máximo. Alguns trabalhos faziam a aquisição de imagens e posterior medida em apenas um dos lados, enquanto outros coletavam as imagens bilateralmente. Além disso, por vezes, as medidas eram feitas na parede anterior ou posterior da artéria e os segmentos carotídeos a serem investigados não eram homoganeamente indicados (carótida comum, carótida interna, bifurcação, etc) <sup>xli</sup>. Essa última questão chama bastante a atenção quando se compara as definições de cada estudo sobre os segmentos arteriais. A figura 5 exemplifica a heterogeneidade nessas definições em cinco estudos: Rotterdam Study, ARIC, CHS, MDCS e CAPS. A figura mostra a carótida comum distal, o bulbo e a bifurcação (interna e externa) em um corte longitudinal que demonstra claramente a camada médio-intimal nesses segmentos. Observa-se, porém, que cada estudo possui a própria definição do que é interna, bulbo e externa, como se verifica na superposição abaixo da figura e que estão numeradas de (I) a (V). A carótida comum do ARIC corresponde à parte da comum e da bifurcação do Rotterdam Study, a carótida interna do estudo CHS corresponde a carótida interna, bulbo e parte da comum do estudo ARIC, resultando numa infinidade de combinações que dificultam a comparação dos diferentes estudos. Essa falta de padronização não chega a comprometer as análises individuais, mas claramente dificultam a realização de metanálises e a criação de consenso nesta área.



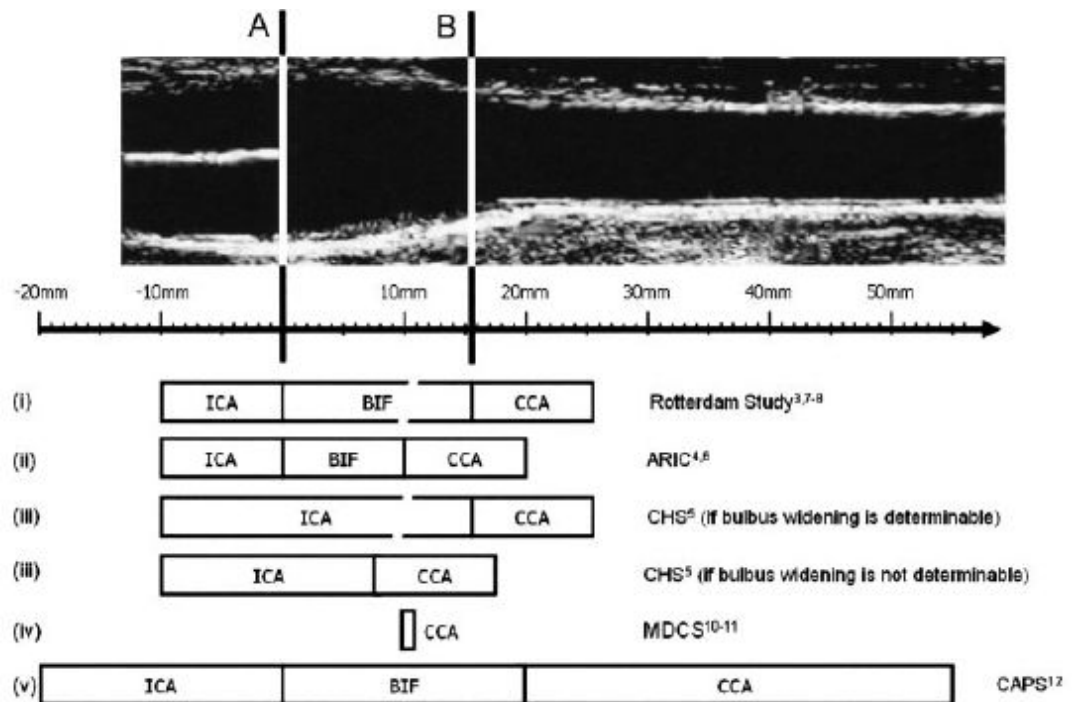


Figura 5- Heterogeneidade na definição dos segmentos arteriais da carótida usados na medida do IMT. A figura mostra a superposição nas definições de cada estudo em relação ao que significa carótida interna, bifurcação e carótida comum. Fonte: Lorenz MW et al, 2007 <sup>41</sup>

Os consensos Europeu <sup>xlii</sup> e Americano <sup>40</sup> ofereceram uma sistematização para localizar a coleta do IMT na porção distal da carótida a 1 cm do bulbo e na parede posterior dentre outras normatizações técnicas. Esse protocolo de localização está exemplificado na figura 6. Possivelmente a escolha dessa localização deve-se a uma maior facilidade de aquisição das imagens em maior proporção de indivíduos, como demonstrado por Howard et al que comparou o IMT em carótida interna, bulbo e comum, verificando percentagem de sucesso na aquisição de 41%, 59% e 79% respectivamente <sup>xliii</sup>. Esse fato pode ser explicado pela situação mais superficial dessa porção da artéria, da posição constante paralela ao transdutor além de menor tortuosidade. Essa sugestão de sistematizar o local da medida do IMT visa uniformizar os estudos futuros e facilitar a comparação desses diversos estudos com a finalidade de produzir evidências de melhor qualidade.

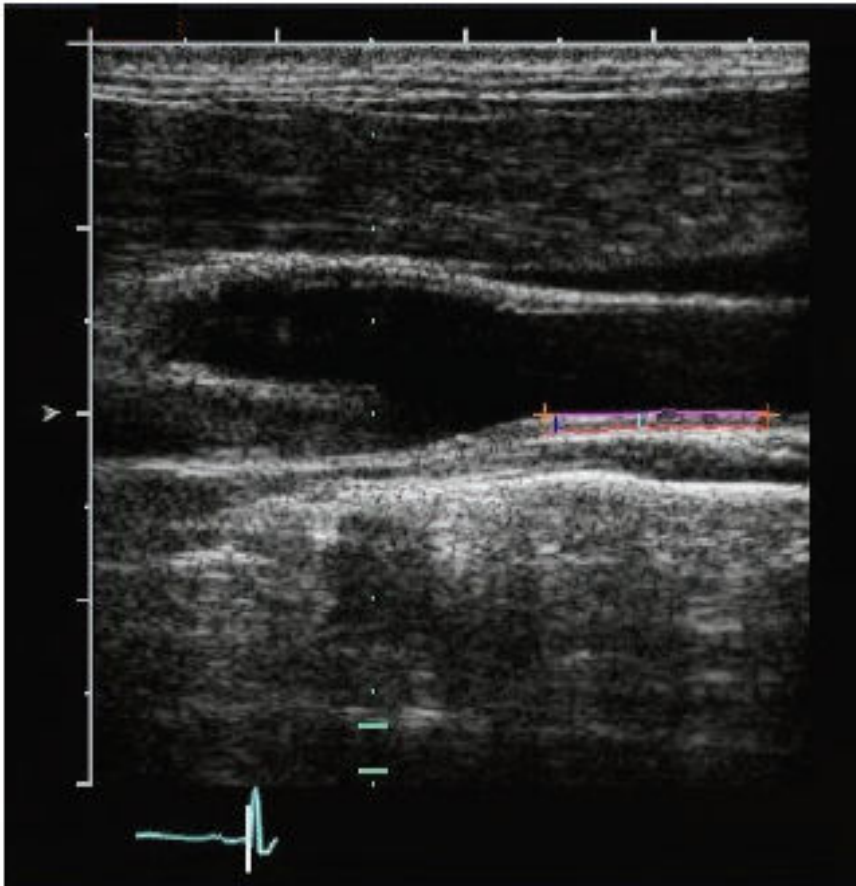


Figura 6- Medida do IMT na carótida comum distal na parede posterior em um corte longitudinal da carótida mostrando a bifurcação. O local onde o IMT deve ser medido está marcado por dois sinais de +.

Ao verificar essa normatização para a medida do IMT especificamente na porção distal da carótida comum pode-se questionar se na prática clínica não se perderia informação, pois poderia haver espessamentos focais em outros locais. Seria o espessamento médio-intimal da carótida comum um fenômeno biológico homogêneo? Se sim, a medida em qualquer porção das carótidas teria o mesmo significado clínico. Se não, poderíamos perder o espessamento que ocorre em outro local e que, se presente, seria importante para mudar o risco do paciente e assim definir o tipo de prevenção a ser adotado pelo médico assistente. Baseado nesse questionamento, foi proposto o presente estudo visando realizar medidas em diferentes pontos das carótidas comuns procurando-se estabelecer o grau de correlação entre as medidas obtidas bilateralmente ou entre pontos proximais e distais.

## **2. OBJETIVOS**

Determinar o grau de correlação entre medidas do IMT obtidas em locais diferentes das carótidas comuns dos mesmos indivíduos. Esses locais teoricamente apresentem níveis similares de estresse de cisalhamento, pois anatomicamente não apresentam tortuosidade ou variação de diâmetro significativo. Essas aferições em locais distintos visam identificar se o IMT ocorre de uma forma homogênea ou heterogênea.

Identificar os locais das carótidas que possivelmente poderiam ser recomendados como os mais adequados para se fazer a aferição do IMT na prática clínica.

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **3-1 Delineamento do estudo**

Trata-se de estudo transversal, realizado nos participantes que realizaram os exames da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA), no Centro de Investigação ELSA-ES. O ELSA é um estudo com uma coorte em voluntários recrutados em seis estados do Brasil <sup>xiv</sup>. Foi incluído no estudo um total 15.105 participantes. O Centro de Investigação ELSA/ES incluiu nesta coorte 1055 participantes, todos servidores ativos ou aposentados da Universidade Federal do Espírito Santo, situados na faixa etária de 35 a 74 anos de idade. Os dados apresentados neste estudo resultam da coleta de IMT em 798 participantes. A distribuição da idade da amostra é apresentada na Figura 7.

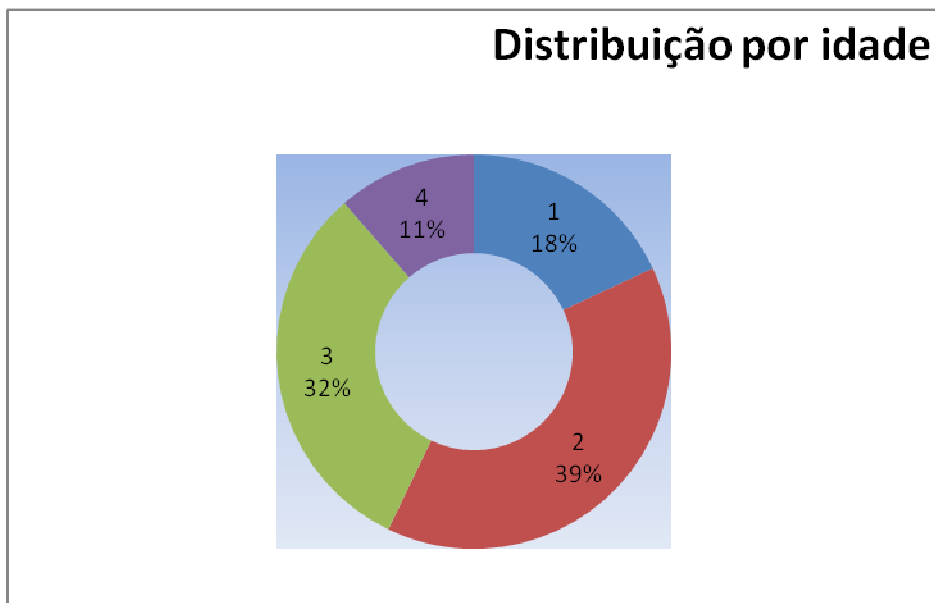


Figura 7 Distribuição dos participantes por faixa etária: (1) 35 a 44 anos = 144 participantes. (2) 45 a 54 anos = 312 participantes. (3) 55 a 64 anos = 251 participantes. (4) 65 a 74 anos = 91 participantes

A média da idade foi de 52,7 anos e a distribuição da idade, em anos, é mostrada na figura 8.

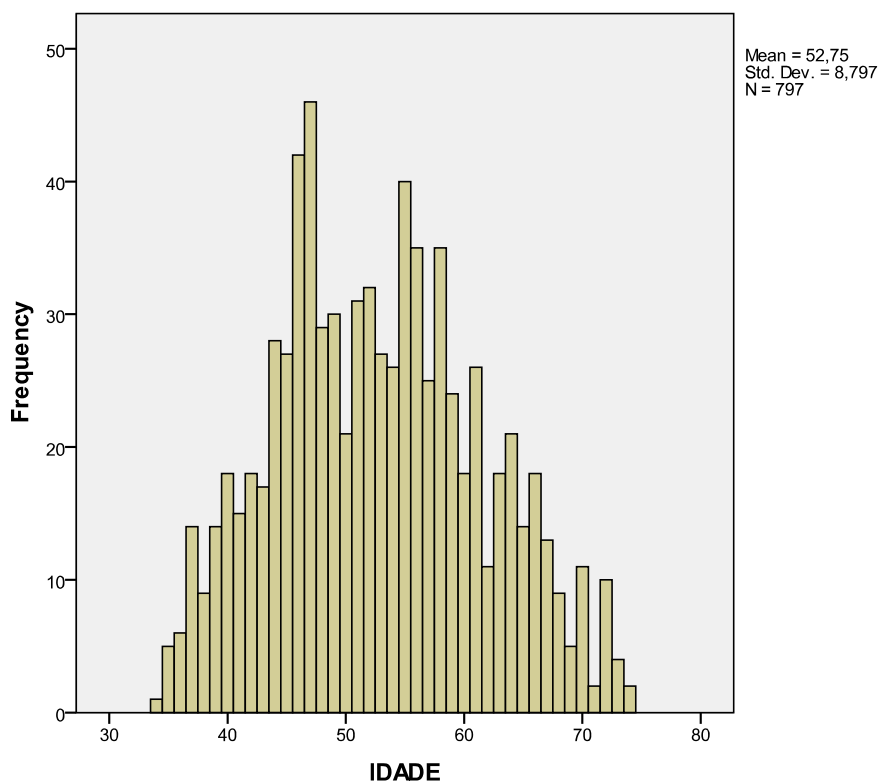


Figura 8 - Histograma de distribuição por idade

As distribuições de sexo e a prevalência de alguns fatores de risco cardiovascular são mostradas na tabela 1 Os fatores de risco dislipidemia, DM e tabagismo foram obtidos por entrevista. O fator de risco HAS foi obtido pela presença de uso de anti-hipertensivo ou aferição da pressão arterial conforme protocolo ELSA.

<b>N=798</b>	<b>%</b>
<b>Masculino</b>	<b>45,67</b>
<b>Feminino</b>	<b>54,33</b>
<b>Hipertenso</b>	<b>34,21</b>
<b>Normotenso</b>	<b>65,79</b>
<b>Tabagista</b>	<b>11,07</b>
<b>Ex-tabagista</b>	<b>14,97</b>
<b>Não tabagista</b>	<b>73,96</b>
<b>Diabetes</b>	<b>10,95</b>
<b>Não diabético</b>	<b>89,05</b>
<b>Dislipidemia</b>	<b>38,31</b>
<b>Sem dislipidemia</b>	<b>61,69</b>

Tabela 1- Distribuição de idade, sexo e fatores de risco em porcentagem de um total de 798 participantes.

### **3.2 Aquisição das imagens**

A aquisição das imagens foi feita concomitantemente à obtenção dos demais dados do Projeto

ELSA. Foi utilizado aparelho da Toshiba (Toquio-Japão) modelo SSA-790A Aplio, versão XG. O participante era posicionado em decúbito dorsal com a cabeça em um ângulo de 45 graus na direção oposta ao lado examinado. Foi utilizado transdutor linear de banda larga (PLT-704AT) com frequência central de 7,5 MHz (5,0 a 11,0 MHz) com profundidade de quatro cm e sem utilização de magnificação. Foram obtidas imagens da carótida comum distal a um cm antes do bulbo e também da carótida comum proximal na porção em que ela imediatamente se tornava paralela ao transdutor na base do pescoço, bilateralmente (local de aquisição individual de acordo com a anatomia do participante). A aquisição foi feita em corte transversal com visibilização da camada médio-intimal distal e preferencialmente também da proximal, concomitantemente. As medidas foram feitas na parede posterior. O protocolo de aquisição foi padronizado no ELSA com “preset” definido de acordo com as normas do Consenso ASE <sup>40</sup>

### 3.3 Realização das medidas

Todas as medidas foram obtidas e realizadas por um mesmo examinador utilizando o Software do aparelho citado que realiza a média de três medidas semi-automatizadas em segmentos de 0,5 cm de comprimento. Esse software foi recentemente aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration - órgão governamental norte-americano que regulamenta o uso de equipamentos médicos) para o uso clínico<sup>xiv</sup> conforme demonstrado na figura 9.

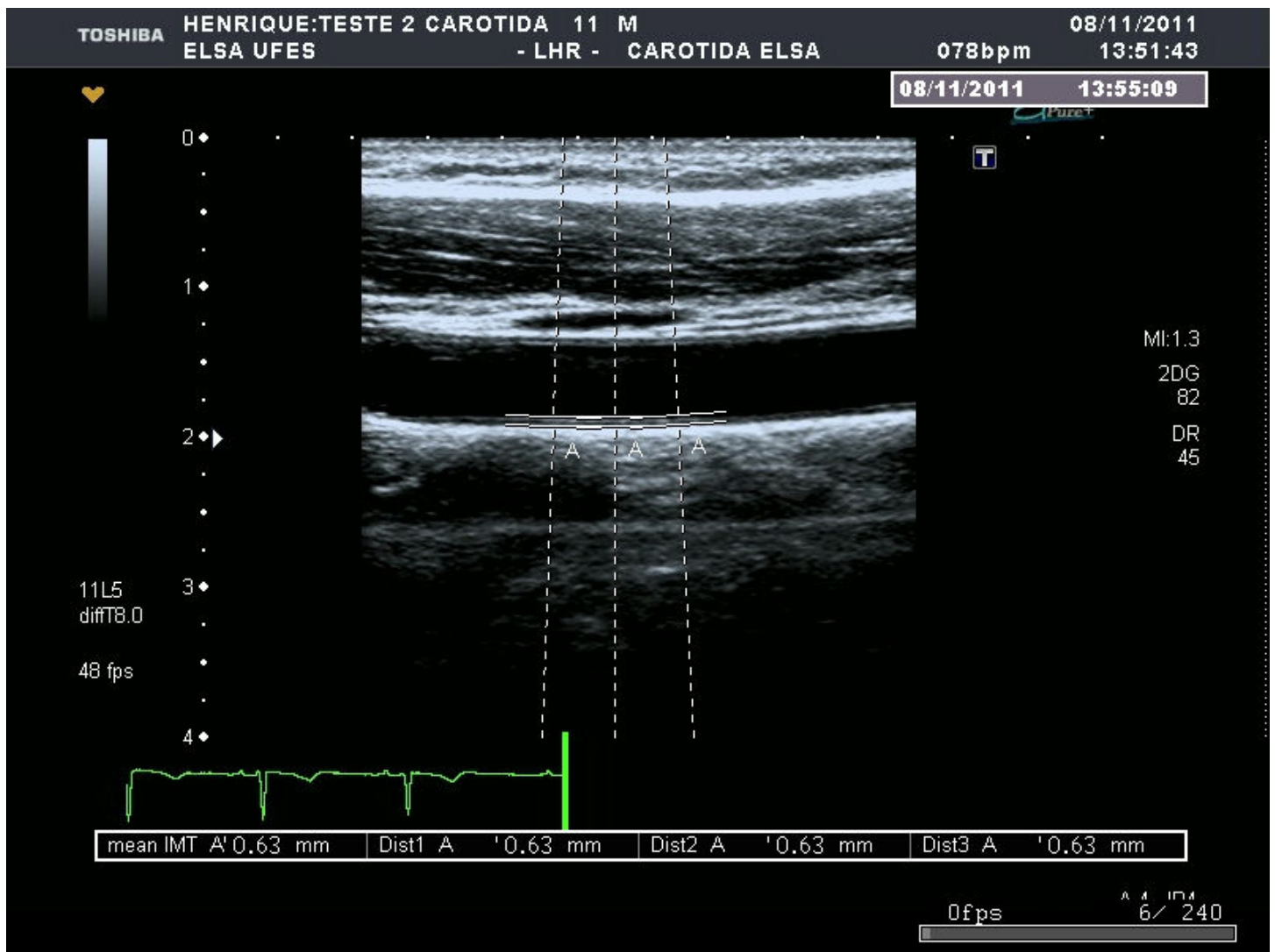


Figura 9: Medida IMT com software Toshiba Aplio. O valor do IMT é calculado pela média das três medidas.

### 3.4 Análise dos dados

A distribuição das medidas de IMT foi considerada normal. Os indivíduos com IMT maior que 1,5 mm foram excluídos da análise, pois são considerados portadores de placa ateromatosa, conforme definição da ASE<sup>40</sup>. A correlação entre o IMT medido nas diversas posições foi feito pelo coeficiente de Pearson e a correspondente estatística descritiva foi feita utilizando o software SPSS 18. Com o

objetivo de verificar a correlação após o espessamento ter ocorrido, foi testada a correlação de Pearson em dois subgrupos: um com IMT igual ou inferior a 0,89 mm (doravante chamado subgrupo < 0,9 mm) e em outro subgrupo em que pelo menos uma das medidas do IMT (das quatro obtidas) era igual ou superior a 0,9 mm (doravante chamado subgrupo ≥0.90 mm). O ponto de corte entre os grupos foi arbitrado, pois de acordo com as medidas verificadas em grandes estudos americanos e europeus, configura espessamento estabelecido em sua maioria. Foram considerados significativos dados com  $p < 0,05$ .

#### 4. RESULTADOS

As tabelas de 2 a 5 mostram a estatística descritiva por década de idade ( de 35 a 44, 45 a 54, 55 a 64 e de 65 a 74 anos).

		DIR PROX	DIR DISTAL	ESQ PROX	ESQ DISTAL
		35-44 anos	35-44 anos	35-44 anos	35-44 anos
N		144	144	144	144
Media		,6979	,7156	,7308	,7253
Mediana		,7000	,7000	,7350	,7100
Desvio padrão		,12613	,15060	,12201	,13345
Amplitude		,69	,86	,51	,77
Mínimo		,32	,42	,49	,49
Máximo		1,01	1,28	1,00	1,26
Percentil	5	,5025	,5300	,5325	,5225
	95	,9450	1,0000	,9300	,9675

Tabela 2- Estatística descritiva 35-44 anos



	DIR PROX 45-54 anos	DIR DISTAL 45-54 anos	ESQ PROX 45-54 anos	ESQ DISTAL 45-54 anos
N	312	312	312	310
Media	,7550	,7795	,8088	,7994
Mediana	,7400	,7600	,8000	,8050
Desvio padrão	,12855	,13504	,13921	,14575
Amplitude	,72	,81	1,00	,92
Mínimo	,45	,46	,50	,49
Máximo	1,17	1,27	1,50	1,41
Percentil	5	,5400	,5765	,6000
	95	,9800	1,0000	1,0200

Tabela 3 - Estatística descritiva 45-54 anos

	DIR PROX 55-64 anos	DIR DISTAL 55-64 anos	ESQ PROX 55-64 anos	ESQ DISTAL 55-64 anos
N	251	250	251	248
Media	,7959	,8546	,8717	,8704
Mediana	,7900	,8400	,8500	,8500
Desvio padrão	,14243	,17122	,14625	,17819
Amplitude	,97	1,00	,92	1,00
Mínimo	,53	,50	,56	,50
Máximo	1,50	1,50	1,48	1,50
Percentil 5	,5900	,6300	,6700	,6145
	95	1,0200	1,1700	1,1640

Tabela 4 - Estatística descritiva 55-64 anos

	DIR PROX 65-74 anos	DIR DISTAL 65-74 anos	ESQ PROX 65-74 anos	ESQ DISTAL 65-74 anos
N	91	91	91	90
Media	,8526	,9571	,9903	,9767
Mediana	,8500	,9400	,9600	,9650
Desvio padrão	,13864	,18136	,21027	,18873
Amplitude	,87	,82	,87	,86
Mínimo	,50	,63	,63	,64
Máximo	1,37	1,45	1,50	1,50
Percentil 5	,6260	,7000	,7360	,6865
	95	1,0380	1,3120	1,5000

Tabela 5 - Estatística descritiva 65-74 anos

Em todos os locais e em todos os subgrupos de idade observa-se que a média e a mediana são semelhantes sugerindo normalidade dos dados.

Os dados mostram aumento progressivo do IMT (em milímetros) com a idade com média de 0,717 (35-44 anos), 0,785 (45-54 anos), 0,848 (55-64 anos) e de 0,944 (65-74 anos) . Esses aumentos estão de acordo com o que é encontrado na literatura (vide apêndice 1 e 2). Esses incrementos são explicados como sendo uma resposta normal e fisiológica do endotélio submetido ao longo do tempo ao estresse de cisalhamento da circulação. Outros interpretam como uma resposta patológica o que para muitos significa um fenômeno de identificação de ateromatose subclínica. O IMT espelharia uma resposta ao maior tempo de exposição do endotélio aos fatores de risco com conseqüente espessamento deste. Se considerarmos o incremento do IMT com a idade como fisiológico, resulta que o IMT encontrado em qualquer indivíduo deveria ser ajustado para a idade para se saber se efetivamente estaria aumentado ou não <sup>xlvi</sup>.

Outro dado importante é a amplitude das aferições obtidas que variam de 0,7 mm (35-44 anos), 0,86 mm (45-54 anos), 0,97 mm (55-64 anos) a 0,85 mm (65-74 anos). Observa-se uma tendência de aumento da amplitude que possivelmente reflete o incremento do IMT com a idade. Mesmo assim, essa amplitude é grande no grupo de 35-44 anos, grupo esse, que tem a menor média de IMT. Observamos uma amplitude média de 0,7 com média de percentil 5 de 0,52 mm e de percentil 95 de 0,96 mm. Esses achados possivelmente refletem uma variação na amplitude natural das medidas entre indivíduos e também a presença dos fatores de risco de ateromatose presentes, como já foi apresentado.

As tabelas 6 e 7 mostram a estatística anterior para IMT agora nos subgrupos  $< 0,9$  mm e  $\geq 0,90$  mm.

	DIREITA PROX < 0,9 mm	ESQUERDA PROX < 0,9 mm	DIREITA DISTAL < 0,9 mm	ESQUERDA DISTAL < 0,9 mm
N	391	391	391	386
Media	,6865	,7275	,7034	,7133
Mediana	,6800	,7400	,7000	,7100
Desvio padrão	,09940	,09145	,09920	,09695
Amplitude	,57	,46	,48	,43
Mínimo	,32	,49	,42	,49
Máximo	,89	,95	,90	,92
Percentis	5	,5300	,5600	,5300
	95	,8500	,8740	,8700

Tabela 5- Descritiva do subgrupo  $< 0,9$  mm.

	DIREITA PROX $\geq 0,90$ mm	DIREITA DISTAL $\geq 0,90$ mm	ESQUERDA PROX $\geq 0,90$ mm	ESQUERDA DISTAL $\geq 0,90$ mm
N	400	397	396	392
Media	,8462	,9122	,9321	,9289
Mediana	,8500	,9100	,9300	,9300
Desvio padrão	,12139	,15268	,13836	,14362
Amplitude	,67	,86	,89	,96
Mínimo	,50	,59	,59	,50
Máximo	1,17	1,45	1,48	1,46
Percentis	5	,6300	,6700	,7300
	95	1,0200	1,2000	1,2115

Tabela 7- Descritiva do subgrupo  $\geq 0,90$  mm.

Dividindo os grupos, já observamos um drástico aumento na amplitude dos dados que foram de um a média de 0,48 mm no subgrupo < 0,9 mm para 0,84 mm no subgrupo ≥0.90 mm, praticamente o dobro.

As tabelas de 8 a 10 mostram as correlações de Pearson do IMT medido no grupo total e nos subgrupos < 0,9 mm e ≥0.90 mm.

Correlação Pearson		Direita proximal	Direita distal	Esquerda proximal	Esquerda distal
direita proximal		1	,607*	,606*	,560*
	N	795	792	789	782
direita bulbo		,607*	1	,636*	,692*
	N	792	792	787	781
esquerda proximal		,606*	,636*	1	,683*
	N	789	787	790	777
esquerda bulbo		,560*	,692*	,683*	1
	N	782	781	777	782

\*. Correlação significativa ao nível de P< 0.01(bi caudal).

Tabela 7 – Correlação Pearson em toda a amostra (em verde menor correlação, em amarelo maior)

Correlação Pearson		DIREITA PROXIMAL	DIREITA DISTAL	ESQUERDA PROXIMAL	ESQUERDA DISTAL
DIREITA PROXIMAL		1	,474*	,479*	,443*
	N	391	391	391	386
DIREITA BULBO		,474*	1	,490*	,616*
	N	391	391	391	386
ESQUERDA PROXIMAL		,479*	,490*	1	,544*
	N	391	391	391	386
ESQUERDABULBO		,443*	,616*	,544*	1
	N	386	386	386	386

\*. Correlação significativa ao nível de P< 0.01(bi caudal).

Tabela 8 – Correlação Pearson no subgrupo ,0,9 mm (em verde menor correlação, em amarelo maior)

Correlação Pearson		DIREITA PROXIMAL	DIREITA BULBO	ESQUERDA PROXIMAL	ESQUERDA BULBO
DIREITA PROXIMAL		1	,327*	,308*	,202
	N	400	397	395	392
DIREITA BULBO		,327*	1	,328*	,404*
	N	397	397	393	391
ESQUERDA PROXIMAL		,308*	,328**	1	,396*
	N	395	393	396	388
ESQUERDA BULBO		,202*	,404*	,396*	1
	N	392	391	388	392

\*. Correlação significativa ao nível de  $P < 0.01$  (bi caudal).

Tabela 9- Correlação de Pearson subgrupo  $\geq 0.90$  mm (em verde menor correlação, em amarelo maior)

O coeficiente de correlação de Pearson nos mostra a intensidade e a direção da correlação entre duas variáveis, variando de -1 (correlação negativa perfeita) a +1 (correlação positiva perfeita). A correlação positiva, que foi a encontrada na pesquisa, pode ser classificada de acordo com intervalos: 0,00 = não há correlação; 0,10 = fraca correlação; 0,30 = correlação moderada; 0,60 = como forte correlação e 1,00 = correlação perfeita<sup>xlvii</sup>. No grupo original a maior correlação encontrada foi a de 0,69 nas medidas realizadas na carótida distal direita e esquerda e a menor foi comparando o lado esquerdo distal com o direito proximal com  $r = 0,56$ , valores esses, considerados de moderados para fortes em termos de correlação (tabela 8). Ao separarmos os grupos observamos que a correlação permanece semelhante no subgrupo com  $< 0,9$  mm com valores de  $r$  entre 0,61 e 0,44 (tabela 9). Ao observarmos os dados obtidos com o grupo em que, pelo menos uma das medidas atingiu 0,9 mm (subgrupo  $\geq 0.90$  mm) observamos uma acentuada queda da correlação que vai a 0,4 e 0,2. Há uma queda de 0,69 para 0,4 onde havia a melhor correlação (distal direita e esquerda) e de 0,56 para 0,2 onde havia originalmente a menor correlação (esquerda distal e direita proximal).

As figuras 9 e 10 são as tabelas de dispersão no subgrupo  $\geq 0.90$  mm nos pontos de maior correlação (direita e esquerda distal) e menor correlação (esquerda distal e direita proximal). Observa-se claramente em ambas a diminuição acentuada da correlação à medida que ocorre o aumento do IMT.

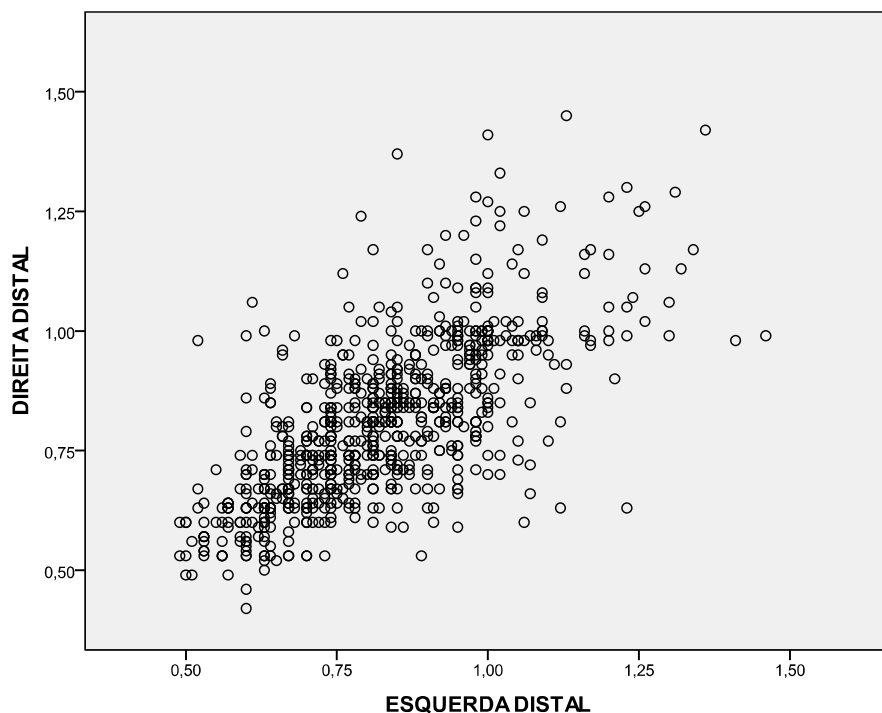


Figura 9 – Diagrama de dispersão dos IMT na posição distal direita e esquerda. Mostra os pontos com maior correlação-dados em milímetros

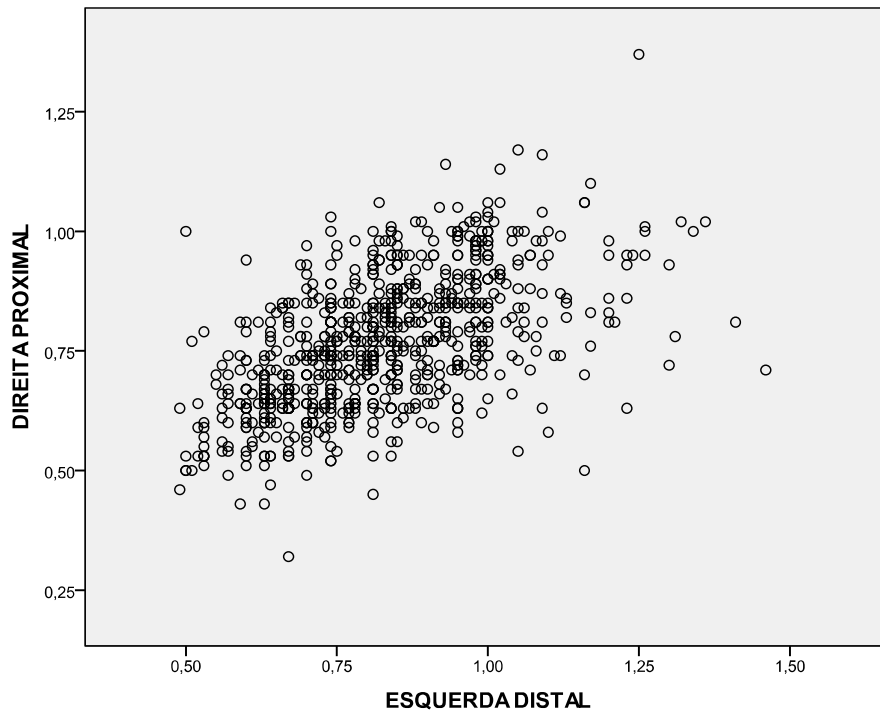


Figura 10 – Diagrama de dispersão direita proximal e esquerda distal- Mostra os pontos com menor correlação-dados em milímetros.

Observa-se também, que essa dispersão ocorre nos dois grupos com maior intensidade no grupo  $\geq 0,90$  mm. Interessante notar, que no diagrama de dispersão da pior correlação (figura 10), a escala se inicia em 0,25 mm (direita proximal no eixo vertical) refletido a menor média em todas as idades nesse sítio (figura obtida pelo SPSS 18). No diagrama de dispersão em que há melhor correlação a escala inicia-se em 0,5 mm o que reflete uma média semelhante nesses dados. Apesar dessas peculiaridades, é importante voltar a frisar a acentuada dispersão que ocorre acima de 0,9 mm nos dois grupos.

## 5.

## DISCUSSÃO

A presença de aumento do espessamento encontrado com o aumento da idade é compatível com os dados da literatura e refletem a ação do stress de cisalhamento no decorrer do tempo e a atuação dos fatores de risco da ATC, como já foi abordado.

Em trabalho semelhante, Howard et al compararam em 14.106 participantes do ARIC as medidas de IMT entre diferentes sítios bilateralmente nas carótidas comuns 1 cm distalmente ao bulbo (mesmo local do presente estudo), nos bulbos e na origem da carótida interna. O melhor coeficiente de correlação alcançado foi de 0,49 entre as carótidas comuns distais direita e esquerda. No presente estudo esse também foi a melhor correlação entre dois locais <sup>43</sup>.

Se analisarmos o subgrupo  $\geq 0.90$  mm com relação ao coeficiente de determinação ( $r^2$ ), ou seja, a proporção da variância de um grupo que é explicada pelo outro, vamos ter valor de 0,15 para carótidas distais e de 0,04 para esquerda distal e direita proximal (onde logicamente havia a menor correlação). Isso significa que apenas 15 % da variabilidade no grupo de melhor correlação deveria ser explicada como decorrente da variabilidade de um lado em relação ao outro e um valor irrisório de 4% pode ser explicado onde havia menor correlação. Howard et al denominam o  $r^2$  como “percentual de variância explicada”. No seu estudo, 25% da variância da comum distal esquerda é explicada pela variância da direita, enfatizando que essa pequena correlação observada pode significar uma perda de poder nos estudos quando estabelecemos apenas uma porção da carótida para aferir o IMT. Os autores fazem questão de enfatizar, porém, que essa pequena correlação é perfeitamente suficiente para estabelecer a carótida comum distal como referência de aquisição se o estudo em questão for de caráter epidemiológico e realizado com suficiente amostra, fato fartamente demonstrado nos estudos de coorte citados acima. Apesar de o estudo desses autores compararem porções diferentes da carótida (comum, bulbo e interna), locais diferentes do presente estudo, há algumas similaridades entre ambos. Sugere-se que a baixa correlação entre diferentes sítios do mesmo lado é provavelmente decorrente de locais com diferentes níveis de estresse de cisalhamento. O presente estudo mostrou que essa baixa correlação também ocorre na carótida comum com locais de estresse teoricamente semelhantes. Ele enfatiza que há uma boa correlação quando o IMT é normal e que essa correlação vai sendo perdida na medida em que há o espessamento. Justifica esse efeito como sendo o espessamento um fenômeno focal, assim como a ATC. Dados do presente estudo



corroboram essa hipótese. Ao analisarmos os gráficos de dispersão (figuras 9 e 10), tanto do que apresenta maior correlação como o de menor, observamos que há uma dispersão muito maior na medida em que ocorre o espessamento, principalmente acima de 0.90 mm, o que explica a queda na correlação. A similaridade dos dados das duas pesquisas permite afirmar que se encontrarmos um valor de IMT normal em um local é mais provável encontrarmos baixo em outro. Ocorre que quando temos um valor alto em um determinado local não podemos prever com segurança como vai estar os outros locais devido à baixa correlação (natureza focal do fenômeno traduzida por uma amplitude de dispersão nesses locais maior). Há o risco de perdermos valores altos de IMT se focarmos a aquisição em apenas um segmento, prejudicando seu uso na prática clínica. O uso da porção distal da carótida comum em pesquisas epidemiológicas para medida do IMT é justificável pelo fato de a carótida comum ser superficial e paralela à pele, sendo mais facilmente acessível ao ultra-som. Além disso, em estudos epidemiológicos geralmente trabalham-se com amostras de grande tamanho permitindo inferir os parâmetros de tendência central (média e mediana) com boa precisão, mesmo frente a grandes dispersões. A padronização do local de medida também facilita a realização futura de metanálises, etapa fundamental para o estabelecimento de diretrizes baseadas em evidências.

## **6.0 CONCLUSÃO**

Os dados desse estudo sugerem que, na prática clínica, com o intuito de aumentarmos a precisão de determinação de risco em pacientes que se encontram em valores de limítrofes do escore de Framingham, deveríamos aferir o espessamento em toda a carótida comum bilateralmente. Essa atitude teria a finalidade de evitar a perda de dados pois o espessamento ocorre de uma forma heterogênea. Convém ainda salientar, que os softwares dos aparelhos disponíveis comercialmente são direcionados para fazerem a aferição de centenas e alguns em milhares de pontos em apenas um centímetro da carótida, estão direcionados para a pesquisa epidemiológica, pois medem apenas um centímetro milhares de vezes. Os dados sugerem que para a prática clínica deveríamos, talvez fazer o contrário, medir uma área ou comprimento maior (sem a necessidade de ser uma centena ou milhares de vezes no mesmo pequeno segmento). Os dados sugerem que o uso mais sensato desses softwares na prática clínica seria de, pelo

menos, um adequado escaneamento em toda a carótida comum à procura das porções mais espessadas nas quais essa ferramenta pudesse ser mais eficazmente utilizada.

## REFERÊNCIAS

---

<sup>i</sup> [Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. \*Lancet\* 1999; 353:89.](#)

<sup>ii</sup> [Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. \*Circulation\* 2000; 102:3137.](#)

<sup>iii</sup> Wilson [PW, Cannon CP, Downey BC.](#) Overview of the risk factors for cardiovascular disease: 2011. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-for-cardiovascular-disease?source=search\\_result&selectedTitle=3~150](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-for-cardiovascular-disease?source=search_result&selectedTitle=3~150). Acesso em: 06 jul. 2011.

<sup>iv</sup> Junqueira C.; Carneiro J. *Histologia Básica*. 10ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2004.

- 
- <sup>v</sup> Pignoli P: Ultrasound B-mode imaging for arterial wall thickness measurement. *Atherosclerosis Rev.* 1984;12: 177.
- <sup>vi</sup> Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74:1399–1406
- <sup>vii</sup> Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993, 13:482-486.
- <sup>viii</sup> Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien J, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;20:159–169.
- <sup>ix</sup> Salonen T, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991;11:1245–1249.
- <sup>x</sup> Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997;96:1432–1437.
- <sup>xi</sup> [Ali YS](#), [Rembold KE](#), [Weaver B](#), [Wills MB](#), [Tatar S](#), [Ayers CR](#), [Rembold CM](#). Prediction of major adverse cardiovascular events by age-normalized carotid intimal medial thickness. *Atherosclerosis.* 2006;187(1):186-90.
- <sup>xii</sup> [Barth JD](#). An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol.* 2002;21;89(4A):32B-38B
- <sup>xiii</sup> Virmani R., Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the Vulnerable Plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: C13-C18.
- <sup>xiv</sup> Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT et al. Prevention Conference V: Beyond Secondary Prevention: Identifying the High -Risk Patient for Primary Prevention: Noninvasive Tests of Atherosclerotic Burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101:e6-e22

---

<sup>xv</sup> Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87[suppl II]:II-56–II-65.

<sup>xvi</sup> Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483–494.

<sup>xvii</sup> Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Nieto FJ, Shahar E, Rosamond W, Evans G. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*. 2000;151:478–487.

<sup>xviii</sup> Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432–1437.

<sup>xix</sup> Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2002;23:934–940.

<sup>xx</sup> Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JCM, Reteler MB. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2003;34: 2367–2372.

<sup>xxi</sup> O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14–22.

<sup>xxii</sup> Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, Kiyama M, Tanigawa T, Yamagishi K, Shimamoto T. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke*. 2004;35:2788–2794.

<sup>xxiii</sup> Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med*. 2005;257:430–437.

---

<sup>xxiv</sup> Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis*. 2005;179:325–331.

<sup>xxv</sup> Murakami S, Otsuka K, Hotta N, Yamanaka G, Kubo Y, Matsuoka O, Yamanaka T, Shinagawa M, Nunoda S, Nishimura Y, Shibata K, Takasugi E, Nishinaga M, Ishine M, Wada T, Okumiya K, Matsubayashi K, Yano S, Ichihara K, Cornélissen G, Halberg F. Common carotid intima-media thickness is predictive of all-cause and cardiovascular mortality in elderly community-dwelling people: Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomed Pharmacother*. 2005;59[suppl 1]:S49–S53.

<sup>xxvi</sup> Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37:87–92.

<sup>xxvii</sup> Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459–467.

<sup>xxviii</sup> Boissel J-P, Collet J-P, Moleur P, Haugh M: Surrogate endpoints: a basis for a rational approach. *Eur J Clin Pharm* 1992;43:235-244.

<sup>xxix</sup> Prentice RL: Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Statist Med* 1989;8:431-440.

<sup>xxx</sup> Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Hunninghake DB, Lefkowitz DS, Probstfield J, Riley WA: Effect of lovastatin on early atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90:1679-1687.

<sup>xxxi</sup> Salonen R, Nyysönen K, Porkkela E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, Salonen JT: Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758-1764.

<sup>xxxii</sup> Crouse JR, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD: Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995;75:455-459.

---

<sup>xxxiii</sup> Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio FS, Descovich G, Ricci G, Rubba P, Mancini M, Gallus G, Bianchi G, D'Alo G, Ventura A: Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic Mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med* 1996;101:627-634.

<sup>xxxiv</sup> De Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, Zwinderman AH, Ackerstaff RG, van der Steen AF, Bom N, Lie KI, Bruschke AV: B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary angiographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1561-1567.

<sup>xxxv</sup> Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G: Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness. *Circulation* 2001;103:1721-1726.

<sup>xxxvi</sup> Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, Tatsukawa M, Kinukawa N, Koyanagi S, Kashiwagi S, Hayashi J: Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:610-616.

<sup>xxxvii</sup> Espeland MA, O'Leary DH, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005;6:3.

<sup>xxxviii</sup> Pearson TA, Blair SN, Daniels SN, Eckel RH, Fair JA, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circulation*. 2002;106:388-91.

<sup>xxxix</sup> Lotufo PA. O escore de risco de Framingham para doenças cardiovasculares. *Rev Med*. 2008;87(4):232-7.

<sup>xl</sup> Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiography* 2008;21:93-111.

<sup>xli</sup> Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis, *Circulation* 2007;115:459-467.

---

<sup>xlii</sup> Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004 –2006). An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3<sup>rd</sup> and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2006;23:75–80.

<sup>xliii</sup> G. Howard, A. Sharrett, Burke GL, Evans GW, Crouse JR, Riley W, Arnett D, Lacy R, Heiss G. Relations of intimal-Medial Thickness Among Sites Within the Carotid Artery as evaluated by B-Mode Ultrasound, *Stroke*. 1994;5:1581–1587.

<sup>xliv</sup> ELSA BRASIL. Disponível em: <http://www.elsa.org.br/index1.html>. Acesso em 30/07/2011.

<sup>xlv</sup> Toshiba announces FDA clearance of auto-IMT ultrasound software. Disponível em: <http://medical.toshiba.com/news/press-releases/2011/02/16/883/>. Acesso em 12/11/2011.

<sup>xlvi</sup> Ali YS, Rembold KE, Weaver B, Wills MB, Tatar S, Ayers CR, Rembold CM. Prediction of major adverse cardiovascular events by age-normalized carotid intimal medial thickness. *Atherosclerosis*. 2006;187:186–190.

<sup>xlvii</sup> Levin J, Fox JA. Da tomada da decisão à associação. In: \_\_\_\_\_. Estatística para as ciências humanas. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2004; cap. 10, p. 334-335.

---

## **APÊNDICE**



A. Mean far wall common carotid artery carotid intima-media thickness values from the Atherosclerosis Risk in Communities Study

Right												
Age, y/percentile	White male			White female			Black male			Black female		
	45	55	65	45	55	65	45	55	65	45	55	65
25th	0.496	0.572	0.648	0.476	0.542	0.608	0.514	0.614	0.714	0.518	0.578	0.638
50th	0.570	0.664	0.758	0.536	0.616	0.696	0.604	0.724	0.844	0.588	0.668	0.748
75th	0.654	0.774	0.894	0.610	0.710	0.810	0.700	0.850	1.000	0.664	0.764	0.864

Left												
Age, y/percentile	White male			White female			Black male			Black female		
	45	55	65	45	55	65	45	55	65	45	55	65
25th	0.524	0.588	0.652	0.472	0.540	0.608	0.530	0.610	0.690	0.494	0.558	0.622
50th	0.598	0.684	0.770	0.538	0.622	0.706	0.614	0.714	0.814	0.566	0.646	0.726
75th	0.690	0.806	0.922	0.610	0.710	0.810	0.704	0.840	0.976	0.644	0.748	0.852

B. Maximum far wall common carotid artery carotid intima-media thickness values from the Bogalusa Heart Study

Right																
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	25	30	35	40	25	30	35	40	25	30	35	40	25	30	35	40
25th	0.611	0.636	0.662	0.687	0.562	0.586	0.611	0.635	0.637	0.675	0.712	0.750	0.616	0.650	0.685	0.719
50th	0.663	0.702	0.740	0.779	0.633	0.654	0.676	0.697	0.719	0.756	0.793	0.830	0.682	0.718	0.754	0.790
75th	0.768	0.807	0.845	0.884	0.717	0.735	0.754	0.772	0.839	0.884	0.929	0.974	0.750	0.793	0.837	0.880

Left																
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	25	30	35	40	25	30	35	40	25	30	35	40	25	30	35	40
25th	0.577	0.617	0.658	0.698	0.554	0.586	0.618	0.650	0.640	0.676	0.713	0.749	0.587	0.629	0.670	0.712
50th	0.655	0.707	0.760	0.812	0.621	0.657	0.693	0.729	0.736	0.774	0.812	0.850	0.646	0.691	0.736	0.781
75th	0.763	0.814	0.864	0.915	0.660	0.713	0.766	0.819	0.794	0.844	0.894	0.944	0.714	0.768	0.822	0.876

C. Maximum near and far wall common carotid artery carotid intima-media thickness Values from the CHS Study (Alice M. Arnold, PhD, personal communication, December 2006)

Age, y/percentile	Male					Female				
	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
25th	0.94	0.95	1.00	1.03	1.05	0.87	0.89	0.92	0.96	0.99
50th	1.03	1.07	1.10	1.15	1.18	1.96	0.99	1.03	1.05	1.12
75th	1.16	1.21	1.25	1.30	1.32	1.07	1.10	1.16	1.19	1.28

D. Common carotid artery carotid intima-media thickness values from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Study (Robyn L. McClelland, PhD, personal communication, January 2007)

Mean far wall-right																
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.52	0.57	0.65	0.72	0.51	0.55	0.65	0.72	0.58	0.61	0.71	0.74	0.55	0.60	0.65	0.71
50th	0.62	0.68	0.77	0.83	0.58	0.65	0.75	0.83	0.67	0.74	0.85	0.85	0.64	0.71	0.76	0.83
75th	0.71	0.81	0.92	0.97	0.67	0.76	0.87	0.93	0.80	0.92	0.99	1.02	0.74	0.81	0.92	0.96

Apêndice 1-Original dos valores de IMT dos grandes estudos norte-americanos

Age, y/percentile	Chinese male				Chinese female				Hispanic male				Hispanic female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.54	0.56	0.62	0.66	0.55	0.54	0.59	0.67	0.53	0.60	0.65	0.71	0.51	0.57	0.65	0.63
50th	0.64	0.70	0.73	0.79	0.60	0.63	0.71	0.77	0.62	0.67	0.78	0.81	0.58	0.69	0.76	0.78
75th	0.73	0.83	0.92	0.98	0.70	0.77	0.84	0.96	0.73	0.82	0.90	0.92	0.67	0.77	0.87	0.92
Mean far wall-left																
Age, y/percentile	Chinese male				Chinese female				Hispanic male				Hispanic female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.55	0.57	0.62	0.69	0.49	0.52	0.58	0.64	0.55	0.61	0.68	0.72	0.51	0.58	0.62	0.68
50th	0.63	0.70	0.72	0.84	0.58	0.63	0.71	0.76	0.64	0.72	0.80	0.86	0.58	0.68	0.72	0.77
75th	0.73	0.84	0.86	0.97	0.67	0.72	0.87	0.94	0.75	0.85	0.98	0.97	0.68	0.79	0.86	0.91
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.54	0.57	0.67	0.71	0.50	0.55	0.63	0.70	0.56	0.63	0.69	0.72	0.54	0.59	0.63	0.68
50th	0.63	0.69	0.81	0.85	0.58	0.64	0.73	0.80	0.69	0.75	0.82	0.85	0.63	0.67	0.76	0.78
75th	0.76	0.82	0.95	1.00	0.67	0.75	0.85	0.94	0.81	0.92	0.99	1.02	0.73	0.80	0.90	0.91
Maximum far wall-right																
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.61	0.66	0.73	0.83	0.59	0.66	0.77	0.82	0.66	0.72	0.79	0.83	0.63	0.72	0.72	0.79
50th	0.72	0.79	0.89	0.94	0.67	0.74	0.88	0.94	0.77	0.83	0.94	0.96	0.74	0.83	0.87	0.94
75th	0.87	0.94	1.05	1.11	0.79	0.88	1.00	1.07	0.89	1.05	1.11	1.13	0.87	0.94	1.05	1.10
Age, y/percentile	Chinese male				Chinese female				Hispanic male				Hispanic female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.66	0.63	0.66	0.72	0.62	0.61	0.66	0.72	0.61	0.67	0.72	0.78	0.61	0.67	0.72	0.72
50th	0.75	0.79	0.83	0.90	0.72	0.72	0.80	0.88	0.74	0.82	0.88	0.89	0.67	0.77	0.87	0.88
75th	0.86	0.94	1.05	1.07	0.83	0.82	0.94	1.05	0.87	0.95	1.05	1.05	0.78	0.91	1.00	1.03
Maximum far wall-left																
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.64	0.68	0.77	0.77	0.61	0.66	0.72	0.82	0.66	0.72	0.82	0.83	0.62	0.66	0.72	0.77
50th	0.73	0.79	0.90	0.97	0.67	0.77	0.84	0.94	0.79	0.86	0.93	0.95	0.72	0.78	0.84	0.89
75th	0.89	0.94	1.09	1.12	0.78	0.88	1.00	1.11	0.94	1.04	1.11	1.11	0.86	0.94	1.03	1.00
Age, y/percentile	Chinese male				Chinese female				Hispanic male				Hispanic female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.65	0.64	0.72	0.77	0.61	0.61	0.66	0.72	0.62	0.72	0.77	0.77	0.61	0.66	0.72	0.77
50th	0.75	0.79	0.81	0.94	0.72	0.73	0.82	0.83	0.72	0.83	0.94	0.94	0.66	0.77	0.83	0.88
75th	0.88	0.95	1.00	1.06	0.80	0.83	0.96	1.05	0.88	0.97	1.11	1.11	0.78	0.89	0.97	1.02

Y, years. All values are in mm.

## Apêndice 1-continuação

A. Mean far wall common carotid artery carotid intima-media thickness values from the AXA Study

Right common carotid artery								
Age, y/percentile	Male				Female			
	≤30	31-40	41-50	>50	≤30	31-40	41-50	>50
25th	0.39	0.42	0.46	0.46	0.39	0.42	0.44	0.50
50th	0.43	0.46	0.50	0.52	0.40	0.45	0.48	0.54
75th	0.48	0.50	0.57	0.62	0.43	0.49	0.53	0.59

Left common carotid artery								
Age, y/percentile	Male				Female			
	≤30	31-40	41-50	>50	≤30	31-40	41-50	>50
25th	0.42	0.44	0.50	0.53	0.30	0.44	0.46	0.52
50th	0.44	0.47	0.55	0.61	0.44	0.47	0.51	0.59
75th	0.49	0.57	0.61	0.70	0.47	0.51	0.57	0.64

B. Mean far wall common carotid artery carotid intima-media thickness values from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (Matthias W. Lorenz, MD, personal communication, December 6)

Age, y/percentile	Male							Female						
	25	35	45	55	65	75	85	25	35	45	55	65	75	85
25th	0.515	0.585	0.634	0.68	0.745	0.814	0.83	0.524	0.575	0.619	0.665	0.718	0.771	0.807
50th	0.567	0.633	0.686	0.746	0.83	0.914	0.937	0.567	0.615	0.665	0.719	0.778	0.837	0.880
75th	0.633	0.682	0.756	0.837	0.921	1.028	1.208	0.612	0.66	0.713	0.776	0.852	0.921	0.935

C. Maximum\* far wall common carotid artery carotid intima-media thickness values from the Edinburgh Artery Study (F. Gerald R. Fowkes, MBChB, PhD, personal communication, November 2006)

Age, y/percentile	Male					Female				
	60-64	65-69	70-74	75-79	>80	60-64	65-69	70-74	75-79	>80
25th	0.60	0.70	0.70	0.70	0.80	0.60	0.60	0.70	0.70	0.72
50th	0.80	0.80	0.80	0.90	1.00	0.70	0.80	0.80	0.90	0.90
75th	0.90	1.00	1.00	1.20	1.20	0.80	0.90	0.90	1.00	1.40

Y, years. All values are in mm.

\*Maximum of right or left common carotid artery.

D. Mean far wall common carotid artery carotid intima-media thickness values from the Malmö Diet and Cancer Study (Maria Rosvall, MD, PhD, Bo Hedblad, MD, PhD, and Goran Berglund, MD, PhD, personal communication, December 2006)

Age, y/percentile	Men		Women	
	55	65	55	65
25th	0.66	0.73	0.64	0.73
50th	0.75	0.81	0.71	0.81
75th	0.86	0.94	0.78	0.88

Y, years. All values are in mm.

Apêndice 2-Original dos valores de IMT dos grandes estudos europeus.